

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

М. А. ЕВЕЦ

Библиотека УО ГрГМУ



0000176515

ИЗМЕНЕНИЕ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ В ОРГАНИЗМЕ  
ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ  
ДИТИОКАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Диссертация написана на русском языке

(14.775 — Фармакология)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Библиотека Гродянского  
И.И.С. № 18631  
Медико-биологического института

Смоленск — 1971

Работа выполнена на кафедре фармакологии (зав. профессор М. В. Кораблев) Гродненского государственного медицинского института (ректор — доцент Д. А. Маслаков).

Научный руководитель — доктор медицинских наук, профессор М. В. Кораблев.

Официальные оппоненты:

1. Доктор мед. наук, профессор В. С. Яснецов

2. Доктор мед. наук, профессор Н. Б. Козлов

Ведущее учебное заведение — Донецкий медицинский институт.

Автореферат разослан «4/11».....1972 г.

Защита состоится «8/11».....1972 г.  
на заседании Ученого Совета Смоленского государственного медицинского института.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленского государственного медицинского института (г. Смоленск, ул. Крупской, 28).

Ученый секретарь СГМИ

кандидат мед. наук

А. В. БАБИЧЕВ.

Из большого числа химических веществ, применяемых в народном хозяйстве и медицине, широкое распространение получили производные дитиокарбаминовой кислоты (ДКК). Эти соединения используются в промышленности (вулканизаторы каучука), сельском хозяйстве (пестициды) и в медицине для лечения больных, страдающих алкоголизмом.

Масштабы использования производных ДКК в народном хозяйстве возрастают с каждым годом (С. Н. Иванова, 1964). Несмотря на это, влияние производных ДКК на организм животных и человека изучено недостаточно. В литературе отсутствуют данные, вскрывающие влияние этих соединений на метаболизм углеводов. Немногочисленные исследования, выполненные в этом плане, свидетельствуют о том, что  $\gamma$ ,  $\delta$ -диэтилдитиокарбамат натрия вызывает у интактных крыс и кроликов (при внутривенном и внутрибрюшинном введениях) гипергликемию, сменяющуюся во многих случаях гипогликемией. Гипергликемический эффект не связан с влиянием его на инсулярный аппарат поджелудочной железы. Его не удается получить у адреналэктомированных крыс. Гипергликемическое действие соединения, как считают, связано с влиянием его на систему «стресс» (Кадота, Мидорикава, 1951; Монике с соавтор., 1956; Галин с соавтор., 1957; Вест, Сундерман, 1958).

Производные ДКК снижают количество гликогена в печени кур и крыс (Л. И. Устименко, 1967; Дайлей с соавтор., 1969).

$\gamma$ ,  $\delta$ -диметилдитиокарбамат диметиламмония изменяет окисление и синтез пировиноградной и лимонной кислот в печени и почках крыс (Дубойс с соавтор., 1961).

Производные ДКК тормозят в организме животных ферментативную активность пируватдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, оксоглутаратдегидрогеназы и цитохромоксидазы (Гал, Гринберг, 1954; Мустакалло, Сайконен, 1955; Дубойс с соавтор., 1961; М. В. Кораблев, Р. П. Симорот, 1965; Н. М. Курбат с соавтор., 1968).

В настоящей работе предполагалось установить влияние производных ДКК на:

1. Концентрацию сахара, молочной и пировиноградной кислот в крови, количество гликогена в печени и скелетных мышцах крыс;

2. Ферментативную активность гексокиназы, альфа-глюканфосфорилазы, фруктозодифосфатаальдолазы и транскетолазы в организме крыс.

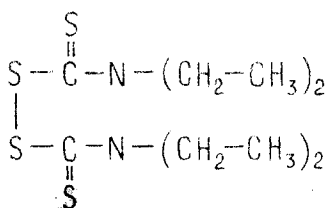
Наряду с этим выяснили влияние аскорбиновой кислоты в комбинации с ТЭТД на углеводный обмен в организме крыс.

Исследованию подвергались четыре химически чистых производных ДКК: ДЭДКН (N, N-диэтилдитиокарбамат натрия), ТЭТД (N, N, N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-тетраэтилтиурамдисульфид), ЭЭДМДКК (S-этиловый эфир N, N-диметилдитиокарбаминовой кислоты) и ЭБДКЦ (этиленбисдитиокарбамат цинка), ТЭТД применяется для лечения алкоголиков, а три других соединения в народном хозяйстве (пестициды, вулканизаторы резины и каучука), под различными условными названиями (табл. 1).

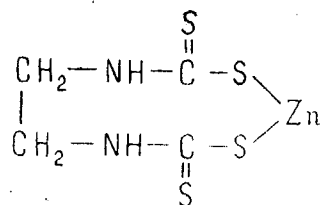
Таблица 1

Строение, химическое и условное название  
изучавшихся соединений

Строение, название	Фирменные названия
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{S} \\ \quad \quad \quad \parallel \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{N} - \text{C} - \text{S} - \text{Na} \end{array}$ <p>ДЭДКН N, N-диэтилдитиокарбамат натрия</p>	<p>ASH. Диека. Дитиокарб. ДЕДС. ДЭДК. Купраль. На ДЭДТ Препарат № 613</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{S} \\ \quad \quad \quad \parallel \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{N} - \text{C} - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \end{array}$ <p>ЭЭДМДКК S-этиловый эфир N, N-диметилдитиокарбаминовой кислоты</p>	<p>Препарат № 23 ЭЭДКК</p>



ТЭТД

N, N, N', N' — тетраэтил-  
тиурамдисульфид

ЭБДКЦ

Этиленбисдитиокарбамат цинка

Абстенил. Абстенсил. Аверсан. Алк-Лбус. Алкофобин. Аитабус. Антикол. Анти-Этил. Антэтан. Антиэтил. Антиэтанол. Боннбал.

Дисульфирам «АВ». Диэтил. Контралин. Контратот. Кротенал. Нока. Ноксал. Рефузал. Стронэтил. Тетраэтил. Тетурам. Тетрадин. Тиурам. Е. Тиуранид. Тэтидис. ТТД. ТТС. ТЕТД. ТЭТД. Эсперад. Этабус. Этилдитиурам. Этил-Тиурат. Этил-Туадс. Этил-Туеке.

Аспор. Блитгокс 10 и 65.

Дитан-штрауб. Дитан Z-78.

Дитекс. Дупон фунгицид А.

Зинеб. Карбадин. Купрозан. Лонакол.

Мильгокс М-555. Наозат.

Новозир-Н. Не-178.

Органо-Н. Парзат. Перонтан.

Слабитан.

Тицил. Тизен. Тиозин. Тиозин-А.

Тиодоу-прудер. Фунгицид А.

Цимикс. Цинеб.

### Материалы и методы исследования

При решении намеченных задач эксперименты проводили на 264 здоровых крысах обоего пола (вес 90—166 г). Соединения вводили животным в желудок в форме взвеси в 2% слизи крахмала однократно (в дозе  $\frac{1}{5}LD_{50}$  на кг) и многократно (один раз в день в течение 10 дней подряд в дозе, равной  $\frac{1}{20}LD_{50}$  на кг). Путь введения был избран такой, каким изучаемые соединения проникают в организм человека и животных в естественных условиях. Величина  $LD_{50}$  для крыс в желудок (химически чистых) ДЭДКН—3,35 г/кг; ТЭТД—3,1; ЭЭДМДКК—0,55; а ЭБДКЦ—3,87 г/кг (М. В. Кораблев, 1965; М. В. Кораблев и Н. М. Курбат, 1967). Контрольным крысам назначали соответствующее (по объему) количество слизи крахмала. Через час-полтора после введения слизи крахмала и соединений крыс обезглавливали. В крови определяли уровень сахара, молочной и пировиноградной кислот, а в гомогенатах органов и тканей гликоген и активность ферментов. Для этих целей были использованы широкоизвестные в эксперименте и клинике методы исследований. Концентрацию са-



хара (П. Джорджеску и Е. Пэунеску, 1963), гликогена (Зейфтер с соавтор., 1950), молочной (Баркер и Суммерсон, 1941; Н. П. Мешкова и С. Е. Северин, 1963) и пировиноградной (Фридеман и Хауген, 1943) кислот определяли колориметрически.

Ферментативную активность альфа-глюканфосфорилазы устанавливали колориметрическим методом Д. А. Фердмана и Е. Ф. Соина (1957) и выражали количеством мкг связанного неорганического фосфора 1 г сырой ткани за 1 час инкубации ( $t+37^{\circ}\text{C}$ ).

Активность гексокиназы определяли колориметрическим методом (Лонг, 1952). Активность ее выражали количеством мг фосфорилированной глюкозы под влиянием энзима, содержащегося в 1 г сырой ткани при 15 мин. инкубации ( $t+30^{\circ}\text{C}$ ).

Для определения активности фруктозодифосфатаальдозазы был использован колориметрический метод Брунса (В. И. Товарницкий и Е. Н. Волуйская, 1955; А. А. Покровский, 1969). Активность энзима выражалась в единицах экстинции на мг ткани или 0,1 мл сыворотки крови за час инкубации ( $t+37^{\circ}\text{C}$ ).

Ферментативную активность транскетолазы определяли микроколориметрически (Брунс с соавтор., 1958) и выражали количеством образовавшегося седогеутолозо-7-фосфата в органах и тканях при 60 мин. инкубации.

Расчет количества сахара, гликогена, пировиноградной кислоты, ферментативной активности гексокиназы, фосфорилазы и транскетолазы проводили по калибровочным кривым, построенным нами для этих целей.

Все исследования выполнены на одних и тех же электроколориметрах. Для определения пировиноградной кислоты и ферментативной активности транскетолазы был использован микроколориметр КОЛ-52, а для определения других метаболитов обмена углеводов ФЭКН-57.

Цифровой материал, полученный в ходе экспериментов, обрабатывался по правилам вариационной статистики (М. Л. Белелький, 1963).

### **Влияние изучаемых соединений на количество сахара и гликогена**

Гликоген содержится во всех тканях. Основные запасы его сосредоточены в печени и скелетных мышцах животных и человека. В печени голодавших крыс определяется 2,5—2,8, а не голодавших — 38,5 мг/г ткани гликогена (М. А. Добрынинская, 1948; Е. Л. Розенфельд, И. С. Лукомская, 1964). Ис-

следования выполнены на голодавших и не голодавших животных.

Таблица 2

Средние данные количества гликогена (мг/г ткани) в печени контрольных и опытных крыс. Числитель—однократное введение (голодавшие животные), знаменатель — многократное введение (не голодавшие крысы)

Соединение	n	$\bar{x} \pm S_x$	P	Снижение в % в сравнении с контролем
Контроль	9	$3,29 \pm 0,435$		
	8	$48,27 \pm 4,87$		
ДЭДКН	10	$1,63 \pm 0,173$	< 0,05	50,5
	8	$12,07 \pm 1,49$	»	75,0
ТЭТД	11	$1,13 \pm 0,197$	»	65,7
	8	$30,73 \pm 5,55$	»	36,5
ЭЭДМДКК	9	$2,04 \pm 0,299$	»	38,0
	8	$3,82 \pm 0,463$	»	92,1
ЭБДКЦ	9	$1,56 \pm 0,114$	»	52,6
	8	$20,50 \pm 3,497$	»	57,6

ДЭДКН, ТЭТД, ЭЭДМДКК и ЭБДКЦ снижают уровень гликогена в печени, не изменяя его количества в скелетных мышцах животных (табл. 2).

Исследуемые соединения не оказывают закономерного влияния на уровень сахара в крови животных. В крови крыс, получавших ДЭДКН, ТЭТД и ЭЭДМДКК однократно и многократно, количество сахара не изменялось. После однократного назначения ЭБДКЦ концентрация сахара в крови животных не изменялась, а после многократного введения — снижалась на 15,2% в сравнении с контрольными данными.

### Изменение концентрации пировиноградной и молочной кислот под влиянием изучаемых соединений

Пировиноградная кислота содержится во всех органах и тканях животных и человека. Образуется она в организме в ходе гликолиза. Пировиноградная кислота играет важную

роль в обмене веществ, являясь связующим звеном обмена углеводов, жиров и белков.

Молочная кислота — конечный продукт анаэробного распада углеводов. При наличии достаточного количества кислорода в организме молочная кислота окисляется в пировиноградную и идет на ресинтез гликогена и глюкозы в печени и скелетных мышцах. При отсутствии кислорода равновесие сдвигается в сторону молочной кислоты, она накапливается в крови и тканях. Уровень ее определяет степень гипоксии (Хакеби, 1958; Е. С. Северин, 1962; С. М. Рапопорт, 1966).

В крови интактных крыс содержится 0,85—1,2 мг% пировиноградной и 13,72—35,3 мг% молочной кислот (Вагнер, 1957; Н. Н. Пушкина, 1963; И. А. Држевецкая, 1965; Кортус, 1967). Аналогичные данные получены нами на контрольных животных (табл. 3).

Производные ДКК оказывают закономерное и выраженное влияние на концентрацию молочной и пировиноградной кислот в крови крыс. Под влиянием их уровень этих кислот повышается при однократном и многократном назначении изучаемых соединений.

Таблица 3

Средние данные количества (мг%) пировиноградной (а) и молочной (б) кислот в крови контрольных и опытных крыс. Числитель — однократное, знаменатель — многократное введение

	а			б		
	$x \pm Sx$	P	Увеличение в % в сравнении с контролем	$x \pm Sx$	P	Увеличение в % в сравнении с контролем
1	2	3	4	5	6	7
Контроль	1,18 ± 0,09			28,0 ± 2,9		
	0,97 ± 0,04			35,3 ± 1,8		
ДЭДКН	1,49 ± 0,02	<0,05	26,3	42,6 ± 2,47	<0,05	52,1
	1,71 ± 0,05	»	76,2	80,12 ± 5,1	»	126,9
ТЭТД	1,79 ± 0,13	<0,05	51,7	38,0 ± 4,35	=0,05	35,7
	1,9 ± 0,04	»	95,9	76,4 ± 2,9	<0,05	116,4
ЭЭДМДКК	1,41 ± 0,06	=0,05	19,5	35,7 ± 2,19	=0,05	27,5
	1,77 ± 0,05	<0,05	82,4	76,71 ± 3,4	<0,05	117,4
ЭБДКЦ	1,62 ± 0,089	<0,05	37,3	62,3 ± 9,75	<0,05	122,5
	1,84 ± 0,04	»	89,6	92,96 ± 10,2	»	163,3



## Изменение ферментативной активности гексокиназы (кф 2.7.1.1), альфа-глюканфосфорилазы (кф 2.4.1.1) и фруктозодифосфатальдолазы (кф 4.1.2.13) под влиянием изучаемых соединений

Гексокиназа, альфа-глюканфосфорилаза и фруктозодифосфатальдолаза участвуют в анаэробном расщеплении углеводов (гликолизе и гликогенолизе).

Гексокиназа — энзим, переносящий фосфорные группы, катализирует реакцию фосфорилирования глюкозы. Альфа-глюканфосфорилаза (фосфорилаза) катализирует реакцию фосфоролиза полисахаридов. Под влиянием ее полисахариды (гликоген, крахмал) превращаются в глюкозо-1-фосфат. Наряду с этим энзим участвует в биосинтезе гликогена. Фруктозодифосфатальдолаза (альдолаза) — энзим, расщепляющий фруктозо-1,6-дифосфат на диоксиацетонфосфат и фосфо-глицериновый альдегид (Б. Ф. Збарский с соавтор., 1965; В. Л. Кретович, 1966).

ДЭДКН, ТЭТД, ЭЭДМДКК и ЭБДКЦ не оказывают влияния на ферментативную активность гексокиназы. После однократного и многократного введения соединений активность гексокиназы не изменяется в головном мозгу, сердце, желудке, кишечнике и скелетной мышце.

Изучаемые соединения, не изменяя ферментативной активности альфа-глюканфосфорилазы при однократном введении, тормозят ее активность в печени и мышцах животных при многократном назначении (табл. 4).

Таблица 4

Средние данные ферментативной активности альфа-глюканфосфорилазы в организме контрольных и опытных крыс. Активность энзима выражена в мкг связанного фосфора 1 г ткани за 1 час.

Соединения вводились многократно

Соединения	n	x ± Sx	P	Снижение активности в % в сравнении с контролем
1	2	3	4	5

### Печень

Контроль	8	882,0 ± 189,4		
ДЭДКН	8	432,0 ± 41,2	<0,05	51,3
ТЭТД	8	275,0 ± 47,9	<0,05	68,9

1	2	3	4	5
ЭЭДМДКК	10	280,0 ± 36,0	<0,05	68,3
ЭБДКЦ	10	277,5 ± 35,2	*	69,0
Скелетная мышца				
Контроль	10	1062,5 ± 103,8		
ДЭДКН	8	764,0 ± 83,3	<0,05	28,1
ТЭТД	8	1050,0 ± 34,0	>0,05	0
ЭЭДМДКК	9	786,0 ± 72,0	<0,05	26,0
ЭБДКЦ	10	417,5 ± 14,6	<0,05	60,8

Производные ДКК не оказывают выраженного и закономерного влияния на ферментативную активность фруктозо-дифосфатальдолазы. После однократного введения исследуемых соединений активность этого фермента не изменяется в головном мозгу, сердце, печени, селезенке, тонком кишечнике и скелетных мышцах крыс. ДЭДКН, ЭЭДМДКК и ЭБДКЦ тормозят активность фруктозо-дифосфатальдолазы в сыворотке крови соответственно на 20, 22,2 и 47,7%; а в почках на 56,4, 63,3 и 61,3% в сравнении с контрольными данными.

ДЭДКН, ТЭТД, ЭЭДМДКК и ЭБДКЦ не оказывают влияния на фруктозо-дифосфатальдолазную активность скелетных мышц и тонкого кишечника и при многократном назначении их. В других органах и тканях активность фермента снижается (табл. 5).

Таблица 5

Средние данные ферментативной активности фруктозо-дифосфатальдолазы в организме контрольных и опытных крыс. Активность энзима выражена в единицах экстинции на мг ткани или 0,1 мл сыворотки крови за 1 час. Соединения вводились многократно

Соединения	n	$\bar{x} \pm S_x$	P	Снижение активности в % в сравнении с контролем
1	2	3	4	5

Головной мозг

Контроль	8	142,8 ± 9,6		
ДЭДКН	»	103,2 ± 3,0	<0,05	27,8

1	2	3	4	5
ТЭТД	8	110,4± 1,6	<0,05	22,7
ЭЭДМДКК	»	126,6± 4,8	>0,05	0
ЭБДКЦ	»	109,8± 6,0	<0,05	23,2

#### Сыворотка крови

Контроль	8	175,2± 7,8		
ДЭДКН	»	136,2± 12,6	<0,05	22,3
ТЭТД	»	126,0± 7,8	»	28,1
ЭЭДМДКК	»	153,6± 6,6	»	12,4
ЭБДКЦ	»	133,8± 3,0	»	23,7

#### Сердце

Контроль	8	73,8± 3,0		
ДЭДКН	»	54,1± 3,6	<0,05	26,9
ТЭТД	»	52,2± 1,2	<0,05	29,3
ЭЭДМДКК	»	72,6± 2,4	>0,05	0
ЭБДКЦ	»	70,8± 3,0	»	0

#### Печень

Контроль	8	231,0± 11,4		
ДЭДКН	»	159,6± 15,6	<0,05	31,5
ТЭТД	»	187,7± 5,4	»	19,4
ЭЭДМДКК	»	226,8± 5,4	>0,05	0
ЭБДКЦ	»	153,6± 6,0	<0,05	34,1

#### Селезенка

Контроль	8	70,8± 3,6		
ДЭДКН	»	46,8± 2,4	<0,05	33,9
ТЭТД	»	34,2± 1,2	»	51,7
ЭЭДМДКК	»	61,2± 1,8	»	13,6
ЭБДКЦ	»	61,2± 0,6	»	13,6

## Почки

Контроль	8	225,0± 16,2		
ДЭДКН	»	138,6± 4,8	<0,05	38,4
ТЭТД	»	135,6± 4,2	»	39,4
ЭЭДМДКК	»	171,0± 7,8	»	24,0
ЭВДКЦ	»	166,8± 2,4	»	25,9

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что производные ДКК не оказывают влияния на процесс фосфорилирования глюкозы в организме крыс.

### Влияние изучаемых соединений на ферментативную активность транскетолазы (кф 2.2.1.1)

Транскетолаза—фермент, участвующий в окислении углеводов в пентозном цикле. Она обеспечивает межмолекулярный перенос частиц гликолевого альдегида от одного альдегида на другой. Энзим катализирует своеобразную реакцию между кселулозо-5-фосфатом и рибозо-5-фосфатом, в ходе которой образуются: седогептулозо-7-фосфат и 3-фосфоглицериновый альдегид (В. Л. Кретович, 1966).

Согласно литературным данным транскетолазная активность органов и тканей интактных крыс снижается таким образом: печень > тонкий кишечник > селезенка > почки > головной мозг > сердце > скелетная мышца > эритроциты (Б. И. Горенштейн и Ю. М. Островский, 1967; Ю. М. Островский и соавтор., 1971). Результаты наших экспериментов, полученных на контрольных крысах, полностью совпадают с данными вышеуказанных авторов (табл. 6).

Средние данные ферментативной активности транскетолазы в организме контрольных и опытных крыс. Активность энзима выражена в микромолях седогентулозо-7-фосфата на 1 г ткани или 1 млрд. эритроцитов за 1 час. Соединения вводились многократно

Соединения	n	$\bar{x} \pm S_x$	P	Повышение активности в % в сравнении с контролем
1	2	3	4	5

#### Головной мозг

Контроль	8	44,8 ± 1,5		
ДЭДКН	»	60,8 ± 1,8	<0,05	35,7
ТЭТД	»	60,1 ± 1,4	»	34,1
ЭЭДМДКК	»	62,5 ± 1,6	»	39,5
ЭБДКЦ	»	59,0 ± 1,2	»	31,7

#### Эритроциты

Контроль	8	1,1 ± 0,03		
ДЭДКН	»	1,9 ± 0,04	<0,05	73
ТЭТД	»	1,7 ± 0,04	»	54,5
ЭЭДМДКК	»	1,9 ± 0,07	»	73
ЭБДКЦ	»	1,7 ± 0,04	»	54,5

#### Сердце

Контроль	8	9,4 ± 0,2		
ДЭДКН	»	11,7 ± 0,4	<0,05	24,4
ТЭТД	»	11,5 ± 0,2	»	22,4
ЭЭДМДКК	»	12,3 ± 0,4	»	30,8
ЭБДКЦ	»	11,9 ± 0,1	»	26,6

#### Печень

Контроль	8	199,0 ± 8,1		
ДЭДКН	»	271,8 ± 4,7	<0,05	36,6
ТЭТД	»	267,3 ± 3,6	»	34,1
ЭЭДМДКК	»	256,5 ± 5,4	»	28,6
ЭБДКЦ	»	297,0 ± 11,4	»	49,2

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

### Селезенка

Контроль	8	137,2± 4,3		
ДЭДКН	»	193,3± 8,6	<0,05	40,8
ТЭТД	»	187,9± 7,7	»	37,2
ЭЭДМДКК	»	205,2±10,6	»	49,6
ЭБДКЦ	»	206,4± 3,1	»	50,3

### Почки

Контроль	8	124,9± 4,3		
ДЭДКН	»	172,8± 2,6	<0,05	38,4
ТЭТД	»	177,1± 4,5	»	41,6
ЭЭДМДКК	»	189,5± 4,9	»	51,2
ЭБДКЦ	»	205,2± 6,4	»	64

### Тонкий кишечник

Контроль	8	138,1± 2,6		
ДЭДКН	»	176,7± 3,7	<0,05	28,2
ТЭТД	»	178,0± 3,5	»	28,9
ЭЭДМДКК	»	189,5± 6,6	»	36,9
ЭБДКЦ	»	200,0± 4,6	»	45,6

### Скелетная мышца

Контроль	8	4,9± 0,6		
ДЭДКН	»	6,3± 0,1	<0,05	28,5
ТЭТД	»	6,3± 0,2	»	28,5
ЭЭДМДКК	»	7,2± 0,2	»	46,9
ЭБДКЦ	»	7,5± 0,3	»	53

ДЭДКН, ТЭТД, ЭЭДМДКК и ЭБДКЦ изменяют деятельность транскетолазы в организме животных. Под влиянием их закономерно повышается активность энзима в головном мозгу, эритроцитах, сердце, печени, селезенке, почках, кишечнике и скелетных мышцах крыс. Транскетолазная активность повышается после однократного и многократного (табл. 6) введения соединений в желудок животным.



## Комбинированное влияние ТЭТД и аскорбиновой кислоты на некоторые показатели углеводного обмена

ТЭТД под различными условными названиями (табл. 1) применяется для лечения алкоголиков. В медицинскую практику введен в 1948 году. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что препарат, кроме лечебного эффекта, вызывает у алкоголиков различного рода осложнения: психозы, сердечно-сосудистую недостаточность, ларингоспазм, судороги, удушье, отек легких и др. (Готтесфильд с соавтор., 1951; В. С. Андреева с соавтор., 1959; И. В. Стрельчук и А. И. Воздвиженская, 1959; Б. В. Соколов, 1963; В. И. Валько и др.).

Для лечения осложнений применяют аскорбиновую кислоту и ряд других средств. Кислота (внутривенно) устраняет у алкоголиков удушье, бледность кожных покровов, судороги, головную боль и чувство страха (Нибло с соавтор., 1951; Ворнер, 1954). Механизм этого действия аскорбиновой кислоты не установлен.

Нами изучено совместное влияние аскорбиновой кислоты и ТЭТД на концентрацию сахара, пировиноградной и молочной кислот и ферментативную активность транскетолазы в организме крыс. С этой целью 25 крыс разбили на 3 группы. Крысам первой и второй группы однократно подкожно вводили изотонический раствор поваренной соли, а животным третьей группы подкожно назначали раствор аскорбиновой кислоты в дозе, равной 0,1 г/кг веса. Через 10 мин. однократно вводили в желудок крысам первой группы слизь крахмала, а животным второй и третьей групп — ТЭТД в форме взвеси в слизи крахмала в дозе  $\frac{1}{6}$  LD<sub>50</sub> на кг веса. Через 90 мин. крыс обезглавливали. В крови определяли сахар, молочную и пировиноградную кислоты, а в гомогенатах органов и тканей активность транскетолазы методами, описанными ранее. Результаты этих исследований представлены в табл. 7 и 8.

Таблица 7

Средние данные количества сахара, пировиноградной и молочной кислот в крови (мг%) крыс. 1 — контроль, 2 — ТЭТД, 3 — аскорбиновая кислота + ТЭТД

Группы животных	$\bar{x} \pm S_x$	P	Увеличение в % в сравнении с контролем
1	2	3	4

### Сахар

1	173,5 ± 27,1		
2	181,0 ± 26,6	> 0,05	0

1	2	3	4
---	---	---	---

3	188,0±26,6	>0,05	0
---	------------	-------	---

**Пировиноградная кислота**

1	0,95±0,06		
2	1,77±0,1	<0,05	86,3
3	0,96±0,04	>0,05	0

**Молочная кислота**

1	22,8±1,0		
2	29,0±1,0	<0,05	27,0
3	22,6±1,4	>0,05	0

ТЭТД в этих экспериментах вызывал такие же изменения в углеводном обмене, как и в ранее описанных. Не оказывая влияния на уровень сахара, препарат статистически значимо повышал концентрацию молочной и пировиноградной кислот в крови крыс (табл. 7). При этом повышалась и ферментативная активность транскетолазы (табл. 8).

Таблица 8

Средние данные ферментативной активности транскетолазы в организме крыс. 1 — контроль, 2 — ТЭТД, 3 — аскорбиновая кислота + ТЭТД

Группы животных	Орган (ткань)	$\bar{x} \pm Sx$	P	Повышение активности в % в сравнении с контролем
1	2	3	4	5
1	Мозг	29,2 ± 2,7		
2	»	37,23 ± 1,63	<0,05	27,4
3	»	27,47 ± 2,02	>0,05	0
1	Эритроциты	1,23 ± 0,09		
2	»	1,77 ± 0,17	<0,05	43
3	»	1,30 ± 0,07	>0,05	0
1	Сердце	7,77 ± 0,43		
2	»	10,8 ± 0,6	<0,05	38,4
3	»	8,1 ± 0,58	>0,05	0

1	2	3	4	5
1	Печень	212,3 ±12,3		
2	»	279,9 ± 15,71	<0,05	32
3	»	221,6 ±14,8	>0,05	0
1	Селезенка	124,7 ±12,3		
2	»	183,7 ± 9,1	<0,05	47,5
3	»	131,8 ± 6,6	>0,05	0
1	Почки	108,2 ± 7,2		
2	»	139,9 ±11,9	<0,05	28,7
3	»	104,1 ± 6,8	>0,05	0
1	Кишечник	127,7 ± 8,7		
2	»	168,0 ± 6,2	<0,05	31,2
3	»	121,9 ± 8,5	>0,05	0
1	Скелетн. мышца	3,8 ± 0,28		
2	»	5,4 ± 0,5	<0,05	45
3	»	4,9 ± 0,5	>0,05	0

Аскорбиновая кислота, как свидетельствуют результаты опытов, полученные на крысах 3 группы, препятствует действию ТЭТД. При комбинации ее с ТЭТД количество молочной и пировиноградной кислот в крови крыс 3 группы, в отличие от животных 2 группы, не повышалось (табл. 7). Концентрация кислот в крови крыс 3 группы колебалась в тех же пределах, что и в крови контрольных (1 группа животных  $P > 0,05$ ). Аскорбиновая кислота препятствует влиянию ТЭТД и на ферментативную активность транскетолазы (табл. 8). При совместном действии кислоты с ТЭТД активность энзима в организме крыс 3 группы, в противоположность животным 2 группы, не повышалась. Активность транскетолазы в этом случае не отличалась от контрольных данных.

\* \* \*

Результаты наших исследований и литературные данные свидетельствуют о том, что производные ДКК изменяют обмен углеводов в организме животных. Они закономерно снижают уровень гликогена в печени, повышают концентра-

цию молочной и пировиноградной кислот в крови, ферментативную активность транскетолазы в органах и тканях и тормозят аэробное окисление углеводов в цикле Кребса животных.

Ингибируя активность цитохромоксидазы и энзимов цикла Кребса, они снижают интенсивность тканевого дыхания и аэробное окисление углеводов в цикле трикарбоновых кислот. В результате этого в организме развивается гипоксия и усиливается гликолиз. Дефицит кислорода в тканях приводит к значительному повышению концентрации молочной кислоты в крови, конечного продукта гликолиза. Усиление гликолитических процессов является, очевидно, компенсаторным механизмом, посредством которого организм животных стремится преодолеть уменьшение образования АТФ в цикле Кребса. С усилением гликолиза повышается, надо полагать, компенсаторно и транскетолазная активность в органах и тканях животных.

Аскорбиновая кислота является антагонистом производных ДКК. Она препятствует усилению в организме гликолиза и повышению ферментативной активности транскетолазы, вызываемых ТЭТД. Эта особенность и лежит в основе механизма лечебного (антитоксического) действия аскорбиновой кислоты. Она устраняет у алкоголиков симптомы гипоксии, вызванные ТЭТД.

## В ы в о д ы

1. ДЭДКН, ТЭТД, ЭЭДМДКК и ЭБДКЦ, не изменяя количества сахара в крови и гликогена в скелетных мышцах, снижают уровень гликогена в печени крыс при однократном ( $1/5LD_{50}$  на кг веса) и многократном (один раз в день в течение 10 дней подряд в дозе  $1/20LD_{50}$  на кг) введениях их в желудок.

2. Изучаемые соединения не изменяют ферментативной активности гексокиназы в органах и тканях крыс после однократного и многократного введений их в желудок в вышеуказанных дозах.

3. ДЭДКН, ТЭТД, ЭЭДМДКК и ЭБДКЦ, не изменяя ферментативной активности альфа-глюканфосфорилазы при однократном назначении, тормозят ее активность в печени и скелетных мышцах крыс при многократном введении.

4. Исследуемые соединения ингибируют активность фруктозодифосфатальдолазы в сыворотке крови, селезенке и в почках, в головном мозгу, печени (исключая ЭЭДМДКК) и

в сердце (исключая ЭЭДМДКК и ЭБДКЦ) крыс при многократном введении. При однократном назначении они тормозят активность этого энзима только в сыворотке крови и почках животных.

5. ДЭДКН, ТЭТД, ЭЭДМДКК и ЭБДКЦ повышают ферментативную активность транскетолазы в органах и тканях крыс при однократном и многократном введениях их в желудок в дозах, указанных выше.

6. Изучаемые соединения способствуют усилению в организме крыс гликолиза. Об этом свидетельствует закономерное и резко выраженное увеличение количества молочной и пировиноградной кислот в крови животных при однократном и многократном введениях соединений в желудок.

7. Аскорбиновая кислота является типичным антагонистом ТЭТД. Она (однократно подкожно 0,1 г/кг веса за 10 мин.) препятствует усилению гликолиза и повышению ферментативной активности транскетолазы в организме крыс, вызываемых этим препаратом.

8. Результаты исследований дают основание рекомендовать аскорбиновую кислоту для профилактики и лечения отравлений, вызываемых производными дитиокарбаминовой кислоты.

---

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Влияние производных дитиокарбаминовой кислоты на концентрацию пировиноградной и молочной кислот в крови крыс. Материалы 8-й научной сессии Гродненского медицинского института. Минск, 1971, 226—227 (соавтор М. В. Кораблев, Л. В. Евец).
2. Изменение количества сахара, гликогена, пировиноградной и молочной кислот у крыс под влиянием производных дитиокарбаминовой кислоты. Здоровоохранение Белоруссии, 1971, 5, 42—44 (соавтор М. В. Кораблев).
3. Изменение ферментативной активности транскетолазы у крыс при многократном введении производных дитиокарбаминовой кислоты. Здоровоохранение Белоруссии, 1971, 6, 83 (соавтор М. В. Кораблев).
4. Антагонизм между аскорбиновой кислотой и N, N, N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-тетраэтилтиурамдисульфидом во влиянии на обмен углеводов. Фармакол. и токсикол., 1972, 1, 106—107 (соавтор М. В. Кораблев).
5. О влиянии производных дитиокарбаминовой кислоты на ферментативную активность альдолазы и фосфорилазы в организме крыс. Фармакол. и токсикол. Принята к печати (соавтор М. В. Кораблев).